

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: PD Prof. Dr. E. Uehlinger)

Der Einfluß von Cortison und Ascorbinsäure auf die Tuberkulinreaktion im Tierversuch

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Robert Danzeisen

von Basel

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. H. v. Meyenburg



Zürich 1953

Verlag von S. Karger in Basel



Sonderdruck aus «Schweizerische Zeitschrift für Tuberkulose»
Vol. X, Nr. 5, 1953.

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Chefarzt: Prof. Dr. E. Uehlinger)

Der Einfluß von Cortison und Ascorbinsäure auf die Tuberkulinreaktion im Tierversuch

Von R. DANZEISEN

Klinische Beobachtungen (*King, Johnson, Batten, Henry; Popp, Ozzosen, Brasher; Fred, Levin, Rivo, Barrett; Hedinger; Löffler; Mach*) und tierexperimentelle Untersuchungen (*Spain, Molomut; Hart, Rees*) lassen vermuten, daß die Tuberkulose unter Cortison-einfluß aufflackern kann. Dabei spielt wohl die verminderte Bildung von Granulationsgewebe ein gewisse Rolle. Andererseits ist aber auch eine Änderung in der Allergie- und Immunitätslage denkbar. Hierüber vermag die kutane Tuberkulinreaktion einigen Aufschluß zu geben. Es ist deshalb naheliegend, die Wirkung von Cortison auf diese Überempfindlichkeitsreaktion beim tuberkulösen Meerschweinchen (MS) zu überprüfen.

Nach *Rich* bestehen grundlegende Unterschiede zwischen den Überempfindlichkeitsreaktionen vom Tuberkulintyp (auch bakterielle Überempfindlichkeitsreaktionen genannt) und denjenigen vom anaphylaktischen Typ.

Die *Überempfindlichkeit vom Tuberkulintyp*: Zur Sensibilisierung ist der parenterale Kontakt mit lebenden oder toten Bazillen nötig, während die löslichen Eiweiße dieser Erreger allein nicht genügen. Ist eine Sensibilisierung aber einmal vorhanden, so kann die typische Überempfindlichkeitsreaktion sowohl mit den gelösten Proteinen, als auch mit intakten oder toten Erregern ausgelöst werden. Auf die intrakutane Injektion des Antigens tritt eine sichtbare Reaktion mit Verzögerung von einigen Stunden ein und erreicht ihren Höhepunkt nach 24–48 Stunden. Die Hautreaktion ist makroskopisch durch ein Erythem und ein derbes Infiltrat gekennzeichnet. Der Kontakt bewirkt eine Nekrose der Gewebszellen, auf die der Organismus mit einem vorwiegend zellulären Exsudat antwortet. In diesem Exsudat überwiegen zunächst die polynukleären Leukozyten, um dann von den Monozyten abgelöst zu werden. Eine Eosinophilie am Reaktionsort fehlt. Gelangt eine genügende Antigenmenge in die Blutbahn, so können nach 18–24 Stunden schwere Allgemeinsymptome auftreten, die gelegentlich zum Tode führen. Eine passive Übertragung der Überempfindlichkeit mit Serum eines sensibilisierten Versuchstieres ist nicht möglich. Hingegen kann mit lebenden Zellen oder auch Zellextrakten unter gewissen Bedingungen die Überempfindlichkeit übertragen werden.

Die *Überempfindlichkeit vom anaphylaktischen Typ*: (Anaphylaktische Reaktion, Arthus-Phänomen, Pollenüberempfindlichkeit). 1940 konnten *Rich* und *Follis* mit Versuchen an der nichtvaskularisierten Kaninchencornea in sehr überzeugender Weise zeigen, daß dieser Reaktionstypus an die Gefäße gebunden ist. Eine Schädigung der Gefäßendothelien führt zur Thrombose und Ruptur, Blutungen, ischämischer Gewebsnekrose.

An der gefäßlosen Cornea kann deshalb keine anaphylaktische Reaktion ausgelöst werden, während dies an der experimentell vaskularisierten Cornea sehr leicht möglich ist. Die Corneazellen gehen aber dabei nicht zugrunde, da ihre Ernährung nicht von der Blutzirkulation abhängig ist.

In *Untersuchungen am Menschen* stellten *Long* und *Favour* bei 19 von 34 Patienten unter dem Cortisoneinfluß eine Hemmung oder Abschwächung der Tuberkulinreaktion (TR) fest. *Harvey* berichtet von einem fast vollständigen Verschwinden der Hautreaktion auf Tuberkulin bei 3 von 5 Patienten und die gleiche Feststellung machten auch *Tompset*, *Le Maistre*, *Muschenheim*, *Walsh* bei 4 von ihnen beobachteten Patienten. *Vollmer* injizierte bei freiwillig sich zur Verfügung stellenden Ärzten an dem einen Vorderarm Tuberkulin zusammen mit Cortison, am anderen Vorderarm Tuberkulin allein. Die Reaktion auf das Gemisch fiel bei allen viel schwächer aus. Aus diesen klinischen Untersuchungen geht hervor, daß Cortison bei mehr als der Hälfte der Fälle eine Hemmung der TR bewirkt, bei einer Minderzahl aber ohne Einfluß ist. Eine Intensivierung der TR unter Cortison ist bis heute nie beobachtet worden.

In *Tierversuchen* beobachtete *Stoerck*, daß die TR negativ ausfällt, wenn die Versuchstiere vorher auf verschiedene Arten, im Sinne eines «Stress» belastet worden waren. Diese unspezifische «Desensibilisierung», oder richtiger «Nicht-Ansprechbarkeit» (Unresponsiveness) der Haut bringt der Autor mit einer wahrscheinlich vermehrten Nebennierenrinden-Tätigkeit in Zusammenhang. Er stellt dieser endogenen Hormonwirkung das Experiment gegenüber und erzielte unter Cortison ebenfalls eine Hemmung der TR. Eine solche Wirkung auf die TR konnte durch Untersuchungen an MS und Kaninchen von mehreren Autoren bestätigt werden (*S. Harris*, *T. N. Harris*; *Bal-labio*, *Bonomo*, *Sala*; *Gell*, *Hinde*). Gegensätzliche Ergebnisse hatten *Long*, *Miles* und *Perry*. Sie fanden, daß Cortison und ACTH die TR beim MS nicht zu hemmen vermögen, wenn die Versuchstiere ausreichend mit Ascorbinsäure (AS) versorgt sind, daß dagegen die TR deutlich schwächer ausfällt unter hohen Vitamin-C-Dosen als bei einem Vitamin-C-Defizit. Dabei kommt der Dehydro-AS (einem Oxydationsprodukt der AS) die wirksamste Hemmwirkung zu.

Über den Einfluß der AS auf die TR ist wenig bekannt. *Mattei* zeigt in Untersuchungen am Menschen, daß eine Sättigung des Organismus mit AS bei 16 von 21 Patienten eine deutliche Zunahme und nur bei 5 eine geringe Abnahme der Reaktionsintensität bewirkte. Aus einer Arbeit von *Prausnitz* und *Schilf* aus dem Jahre 1924 geht hervor, daß skorbutische tuberkulöse MS nur sehr schwach auf die intrakutane Injektion von Tuberkulin reagieren. Nach *Steinbach* und *Klein* bewirkt eine zusätzliche AS-Verabreichung und auch die *Beimischung von AS zum injizierten* Tuberkulin im Tierversuch keine Änderung der Hautreaktion. Über den Einfluß des Cortisons und der AS auf die TR bestehen somit klinisch und experimentell große Widersprüche, die nur durch weitere experimentelle Untersuchungen geklärt werden können. Ich habe mir bei der vorliegenden Arbeit folgende Fragen gestellt:

1. Wird das Gewebsbild der TR im Tierversuch durch Cortison oder AS beeinflusst?

2. Äußert sich ein allfälliger Einfluß dieser beiden auf die zelluläre Exsudation oder die Gefäßprozesse?

In einer ersten Versuchsreihe wird der Einfluß des Cortisons, in einer zweiten der Einfluß der AS überprüft.

1. Versuchsreihe: Der Einfluß des Cortisons auf die Tuberkulinreaktion.

Methodik. Als Versuchstiere dienen junge männliche und weibliche MS. Ihr Futter besteht aus Zuckerrüben und Heu. Die Infektion erfolgt mit etwa 50 virulenten Tuberkelbazillen in die Adduktoren-muskulatur (0,2 cm³ einer Aufschwemmung mit 250 Keimen/cm³ vom Typus humanus, Stamm 303, Bakteriologisches Institut St. Gallen). Cortison wird als Azetat in Mikrokristallsuspension (Cortison Ciba) in Tagesdosen von 16 mg/kg subkutan injiziert. Prüfung der Intradermoreaktion mit albumosefreiem Tuberkulin, Typus humanus (Berna)¹. Kontrolle und Exzision des infiltrierten Hautbezirkes in Äthernarkose, nach 48 Stunden. Histologische Untersuchung von Schnittfärbungen mit Hämatoxylin-Eosin, *van Gieson* und Safran-Erythrosin.

Vorversuch (siehe auch *Uehlinger* und *Siebenmann*): 9 MS werden infiziert. 3 Wochen später sind inguinale Lymphknoten palpabel. 6 Wochen nach Infektion erste TR mit 0,1 cm³ 1:100 (= 100 TE), ohne Biopsie. Eine Woche später zweite TR mit Biopsie. Fünf Tiere erhalten 4 Tage vor der zweiten Reaktion bis zum Versuchsabschluß Cortison, die restlichen vier Tiere dienen als Kontrollen.

Die *makroskopischen* Befunde (Tab. 1) ergeben sehr große Schwankungen in der Intensität der TR bei beiden Gruppen. Eine eindeutige Cortisonwirkung ist

¹ Für die Bereitstellung der Tuberkelbazillenaufschwemmung bin ich Herrn PD Dr. E. Wiesmann zu Dank verpflichtet. Cortison wurde von der Ciba AG in Basel und das albumosefreie Tuberkulin Berna vom Schweiz. Seruminstitut in Bern in verdankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1. Erste Versuchsreihe – Vorversuch. Cortisoneinfluß auf Tuberkulinreaktion 1:100.

Tier Nr.	Makroskopischer Infiltrat- durchmesser in mm		Mikroskopische Befunde der 2. Reaktion unter Cortisoneinfluß (7 Wochen nach Infektion)							
	6 Wochen nach Infekt ohne Cortison	7 Wochen nach Infekt mit Cortison	Epidermis		Corium	Subcutis über Hautmuskel	Hautmuskel	Subcutis unter Hautmuskel	Alteration der Infiltratzellen	Alteration des Hautmuskels
			Nekrose	Pyknose						
157	?	8	+	++	□□ ■	□□□ ■ ■	□ ■ ■ ■	□ ■ ■ ■	++	+
165	9	4	—	—	□ ■ ■	□ ■ ■ ■	■	■ ■	+	(+)
170	13	10	—	+++	□□ ■ ■	□□□ ■ ■	□ ■ ■ ■	■ ■	++	++
171	3	4	+	++	□□□ ■	□□□ ■ ■	□□ ■ ■ ■	□ ■ ■	++	++
172	13	13	—	—	□ ■	□ ■ ■	■	■ ■	+	—

Kontrolltiere, ohne Cortisoneinfluß

159	?	10	+	++	□□□ ■ ■	□□□ ■ ■ ◆	□□□ ■ ■	□ ■ ■ ■	++	++
161	6	?	—	++	□□ ■ ■	□□ ■ ◆ ◆	□□□ ■	□□□□	+	++
173	10	14	+	—	□ ■ ■ ■	□ ■ ■ ■ ◆	■	■ ■	(+)	—
174	11	10	—	++	□□□□ ■	□□□□ ■ ◆ ◆ ◆	□ ■ ■	□ ■ ■	+	+

Zeichenerklärung:

□ Leukozytärer Infiltratanteil
■ Histio-monozytärer Infiltratanteil
◆ Sero-fibrinöser Infiltratanteil

(+) schwach positiver Befund.
+ positiver Befund.
++ stark positiver Befund.
+++ sehr stark positiver Befund.

makroskopisch nicht feststellbar. *Histologisch* zeigt die normale MS-Haut eine schmale Fettschicht zwischen Corium und Subcutis. Die Subcutis selbst wird durch einen Hautmuskel in eine äußere und eine innere Schicht unterteilt. In der inneren verlaufen größere Gefäß- und Nervenbündel. Bei der Beurteilung der Infiltratzellen wird nur zwischen polynukleären Leukozyten und histio-monozytären

Zellen unterschieden, zu denen große einkernige Zellen und Lymphozyten gerechnet werden. Die Unterschiede in der Reaktionsintensität sind auch im *histologischen Bild* sehr groß. Die Epidermis und auch die Haarfollikel der *Kontrolltiere* zeigen scharf begrenzte Nekrosen, die in geringem Umfange auf das Corium übergreifen. Die größte Infiltrationsdichte besteht im Reaktionszentrum, im Grenzbereich von Corium und Subcutis. Dieses Gebiet wird von fibrinreicher Flüssigkeit ödematös aufgelockert und diffus von mehrheitlich polynukleären Leukozyten durchsetzt, die in den dichtesten perivaskulären Herden zum Teil Zerfallserscheinungen aufweisen. Im Corium liegen die Infiltrate vorwiegend interfaszikulär, sind weniger dicht als im Reaktionszentrum. Immer noch überwiegen die polynukleären Leukozyten gegenüber den Histio-Monozyten. Unter dem Hauptreaktionsgebiet wird der Hautmuskel teils diffus, teils vorwiegend perivaskulär von ungefähr gleich viel polynukleären Leukozyten und Histio-Monozyten infiltriert. In den tieferen Subcutisschichten bestehen nur noch geringe perivaskuläre histio-monozytäre Infiltrate.

Unter Cortisoneinfluß ist die Infiltration mit polynukleären Leukozyten im Reaktionszentrum geringer und das entzündliche sero-fibrinöse Ödem etwas weniger ausgeprägt. Im übrigen aber entspricht das histologische Bild demjenigen der Kontrollen. Ohne Kenntnis der Vorgeschichte würde es schwer fallen, die Reaktionen mit Sicherheit auseinander zu halten. Die Ergebnisse dieser ersten Versuchsreihe sind nicht befriedigend, da die Unterschiede in der Reaktionsintensität von gleich behandelten Tieren zu groß ist. Es wird deshalb eine *zusätzliche Versuchsreihe* angelegt und die Präzision dadurch gesteigert, daß eine dritte Reaktion ohne Cortison hinzugefügt wird und zweitens sämtliche Reaktionen exzidiert werden. Die drei Reaktionen werden 6, 8 und 10 Wochen nach der Infektion mit $0,1 \text{ cm}^3$ der schwächeren Konzentration 1:1000 (= 10 TE) durchgeführt. Drei MS dienen als Kontrollen und erhalten kein Cortison. 7 MS wird 4 Tage vor der zweiten Reaktion bis zur Biopsie täglich Cortison verabreicht. Es stehen somit in diesem Versuch vom *gleichen Tiere* zur Verfügung: Eine erste TR ohne Cortison, eine zweite mit Cortison und eine dritte wiederum ohne Cortison. Von den Kontrolltieren erhalten wir drei Reaktionen ohne Cortison. Nach der dritten Reaktion werden alle Tiere seziert und die Organe makroskopisch auf tuberkulöse Veränderungen untersucht. Im Versuchsverlauf ist eine regelmäßige Gewichtszunahme bis zur 7. Woche festzustellen, und die Tiere sind während dieser Zeit recht lebhaft. Dann bleibt das Gewicht ziemlich stationär oder fällt in der letzten Woche bei einigen ab.

Makroskopisch bestehen auch in dieser Versuchsreihe sehr große Unterschiede in der Ausdehnung der Infiltrate (Tab. 2). Im ganzen

Tabelle 2. Erste Versuchsreihe – Hauptversuch. *Tuberkulin-*

Tier Nr.	Makroskopi- scher Infiltrat- durchmesser in mm			Mikroskopische										
				Epidermis						Corium			Subcutis über	
				1.		2.		3.						
	1.	2.	3.	Nekrose	Pyknose	Nekrose	Pyknose	Nekrose	Pyknose	1.	2.	3.	1.	2.
230	6	6	12	—	+	—	—	+	—					
231	6	5	11	—	+	—	—	+	—					
232	7	6	12	—	—	+	—	—	+					
235	10	7	9	—	(+)	—	—	—	—					
236	6	7	10	+	—	—	—	+	—					
237	6	6	12	+	—	+	—	—	+					
239	14	4	11	—	—	—	—	—	—					
Kontrolltiere, ohne Cortison-														
233	7	6	8	—	—	—	+	—	+					
234	11	8	11	—	—	+	—	—	+					
238	9	6	14	—	+	+	—	—	+					

1. = Erste Reaktion 6 Wochen nach Infektion *ohne* Cortison.2. = Zweite Reaktion 8 Wochen nach Infektion *mit* Cortison.3. = Dritte Reaktion 10 Wochen nach Infektion *ohne* Cortison.

reaktion 1:1000, mit und ohne Cortisoneinfluß.

Befunde												
Hautmuskel	Hautmuskel			Subcutis unter Hautmuskel			Alteration der Infiltratzellen			Alteration des Hautmuskels		
3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.
□□□□□ ■ ◆◆◆	□ ■ ■ ■	■	□ ■ ■ ■	■ ■	■	■ ■	++	+	++	—	—	—
□□□ ■ ■ ◆◆	■	■	■ ■	■	■	■ ■	+	—	+	—	—	—
□□□□ ■ ■ ◆◆◆	□ ■ ■ ■	■ ■ ■	□ ■	■ ■	■	■ □	++	(+)	+	—	—	—
□□□ ■ ■ ◆	□ ■ ■ ■	■ ■	□ ■ ■	■ ■	■	■	+	(+)	+	—	—	—
□□□ ■ ■ ◆◆	■ ■	□ ■ ■	□ ■ ■ ■	■	■	■ ■	++	+	+	—	—	—
□□□□□ ■ ◆◆◆	□ ■ ■ ■	■	□ □ ■	■ ■		■ ■	++	+++	+	—	—	(+)
□□ ■ ■ ■	■ ■		□ ■ ■	■	■	■	+	—	—	(+)	—	—

Einfluß in allen Reaktionen

□□□ ■ ■ ◆◆	■	■ ■ ■	□ ■ ■	■	■	+	(+)	++	—	—	—	
□□□□□ ■ ◆◆◆	■	□ ■ ■	■ ■ ■	■ ■	■	■ ■	+	++	++	(+)	—	—
□□□□ ■ ■ ■ ◆◆◆	■	□ ■ ■ ■	□ □ □		■ ■	■ ■	+	+	++	—	—	(+)

Zeichenerklärung:

- Leukozytärer Infiltratanteil
 ■ Histo-monozytärer Infiltratanteil
 ◆ Sero fibrinöser Infiltratanteil

- (+) schwach positiver Befund
 + positiver Befund
 ++ stark positiver Befund
 +++ sehr stark positiver Befund.

sind sie kaum geringer als im Vorversuch, wo eine 10mal höhere Tuberkulindosis verwendet wurde. Bei den meisten Tieren ist die Haut im infiltrierten Bezirk gerötet und weist ein blaß-graues Zentrum auf. Die geringe Abnahme der Infiltrate in der zweiten Reaktion läßt eine Cortisonwirkung vermuten. Da aber auch die Kontrollen diese Abnahme zeigen, kann die Hormonbehandlung nicht dafür verantwortlich gemacht werden. Der Vergleich von Cortisontieren und Kontrollen unter sich läßt keine deutlichen Unterschiede erkennen. Bei der dritten Reaktion sind die Infiltrate gegenüber der zweiten bei allen Tieren ausgedehnter, ebenso gegenüber der ersten, ausgenommen bei drei MS.

Die *histologische* Untersuchung ergibt ebenfalls eine sehr große Schwankungsbreite zwischen den einzelnen Tieren. Im ganzen gesehen sind die Reaktionen dieser Versuchsreihe aber schwächer als im Vorversuch. Eine Lupenvergrößerung läßt in allen Schnitten der drei Reaktionen ein dicht infiltriertes Reaktionszentrum im Grenzgebiet von Corium und Subcutis erkennen und in allen Hautschichten eine Anreicherung der Infiltrate um die Gefäße und Nerven. Bei der *ersten Reaktion* ist die Beteiligung der polynukleären Leukozyten größer als die der Histio-Monozyten. Im übrigen bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Unter den mononukleären Elementen fallen bei allen Tieren, auch in der zweiten und dritten Reaktion, Zellen auf mit randständigem, vorwiegend nierenförmigem oder rund-ovalem, mäßig chromatinreichem Kern, die intensiv phagozytieren. Bei der *zweiten Reaktion* (s. Abb. 1) zeigt die Epidermis der Cortison-tiere die gleichen Veränderungen wie in der ersten und im Vorversuch. Die sero-fibrinöse ödematöse Auflockerung im Reaktionszentrum ist hingegen geringer und vor allem treten die polynukleären Leukozyten im Infiltrat deutlich zurück. Sogar in sehr dichten Herden, die ohne Cortison fast ausschließlich aus polynukleären Leukozyten bestehen, überwiegen die monozytären Zellen. Bei den Kontrollen der zweiten Reaktion aber überwiegen im gleichen Gebiet eindeutig die polynukleären Leukozyten. Die *dritte Reaktion* ist gesamthaft betrachtet intensiver als die beiden vorangehenden. Der Hautmuskel und auch das darunter liegende Gewebe werden viel stärker in die Reaktion einbezogen. Das Ödem im Reaktionszentrum ist ausgeprägter und durchsetzt teilweise auch das subkutane Gewebe unter dem Hautmuskel. Ein Unterschied zwischen Tieren, die bei der zweiten Reaktion Cortison erhalten haben und den cortisonfreien Kontrollen besteht nicht. Am Infiltrat des Reaktionszentrums und des Coriums sind die

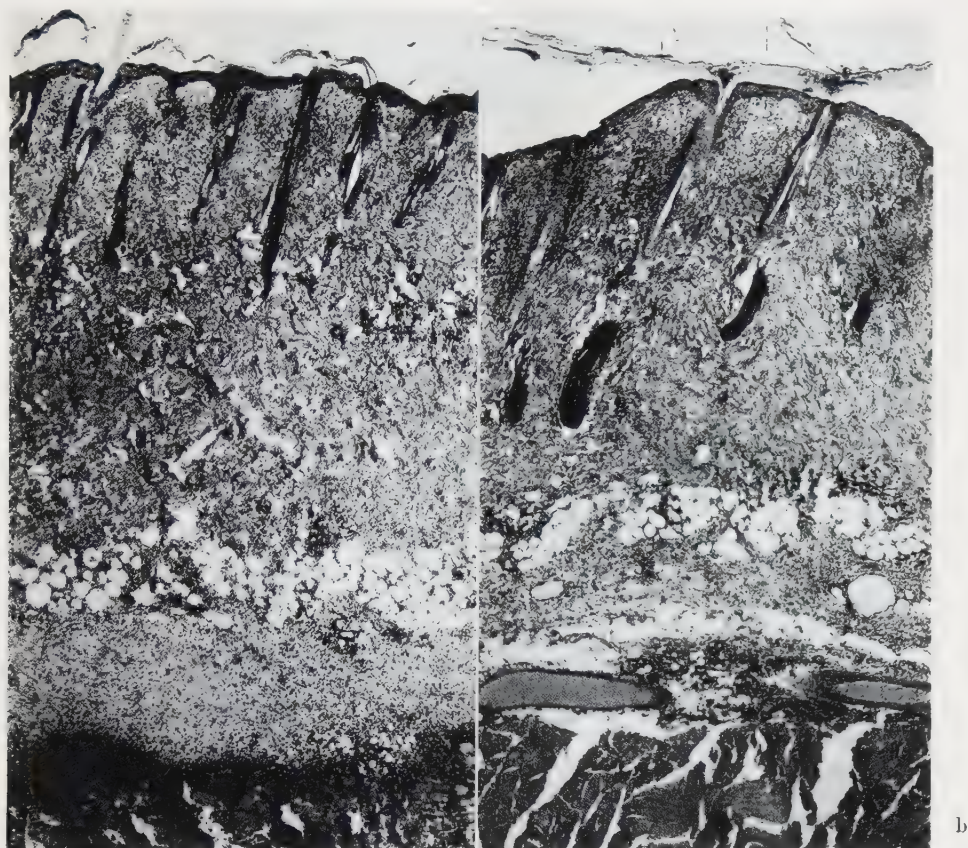


Abb. 1. Tuberkulinreaktion 1:1000 in der Meerschweinchenhaut. a) Tier Nr. 238 ohne Cortisonbehandlung; b) Tier Nr. 235 mit Cortisonbehandlung: Drosselung der sero-fibrinösen Exsudation im Reaktionszentrum (Subcutis oberhalb Hautmuskel). Starke Verminderung der Hautmuskelfiltration. Maßstab 32:1.

polynukleären Leukozyten noch stärker beteiligt als in der ersten Reaktion und sind viel zahlreicher als die Histo-Monozyten. Mikroskopisch läßt sich also ein *deutlicher Einfluß von Cortison* konstatieren, der in einer Hemmung der Exsudation von polynukleären Leukozyten und einer geringen Verminderung der serofibrinösen Auflockerung im Reaktionszentrum besteht (Abb. 2 und 3).

2. Versuchsreihe: Einfluß der Ascorbinsäure (AS) auf die Tuberkulinreaktion (TR).

Methodik: Als Versuchstiere dienen 10 männliche und 3 weibliche junge MS. Die Infektion erfolgt mit etwa 50 virulenten Tuberkelbazillen in die Adduktoren-muskulatur, wie in der ersten Versuchsreihe. 7, 10 und 12 ½ Wochen nach der

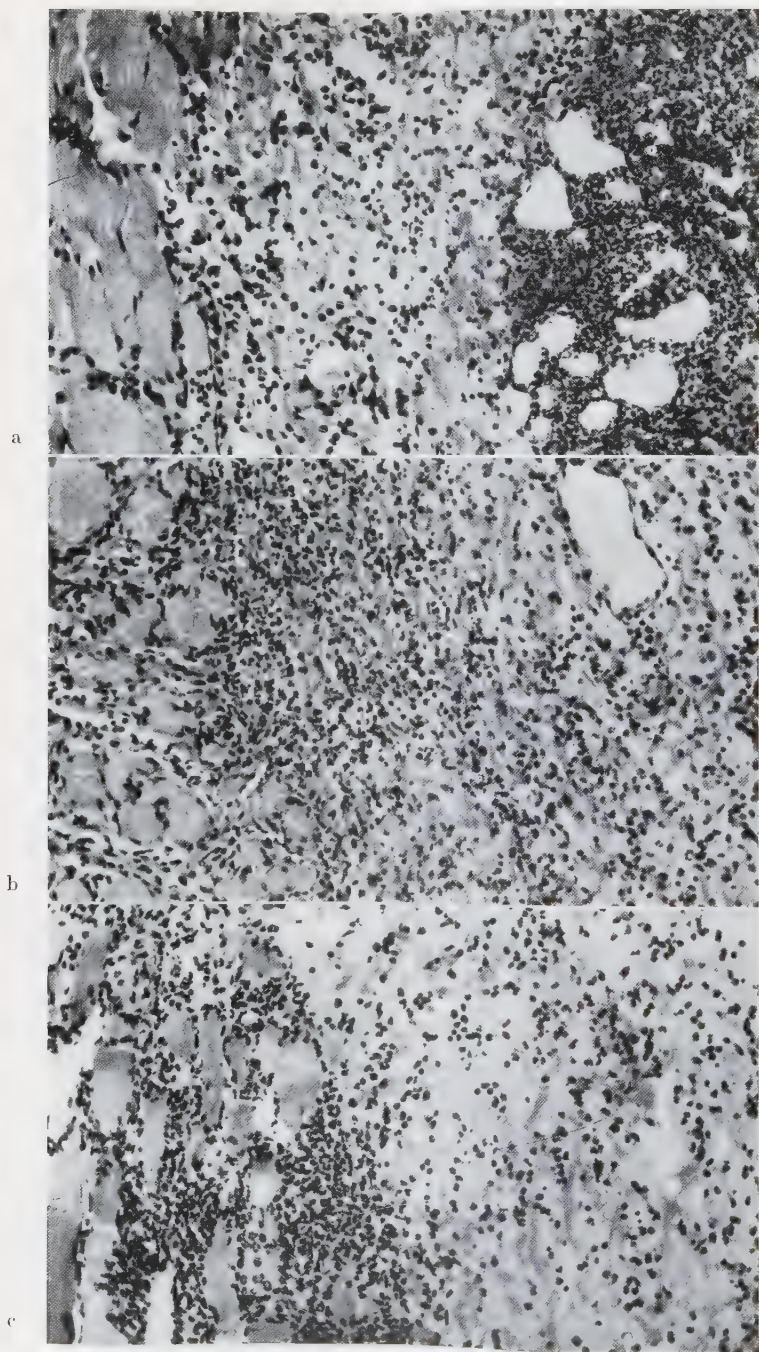


Abb. 2. Tuberkulinreaktion 1:1000 in der Meerschweinchenhaut (Ausschnitt aus dem Reaktionszentrum). Kontrolltier Nr. 238 ohne Cortisonbehandlung. a) 6 Wochen; b) 8 Wochen; c) 10 Wochen nach Infektion. Exsudation polymorpher Leukozyten in allen Reaktionen ausgeprägt. Maßstab 135:1.

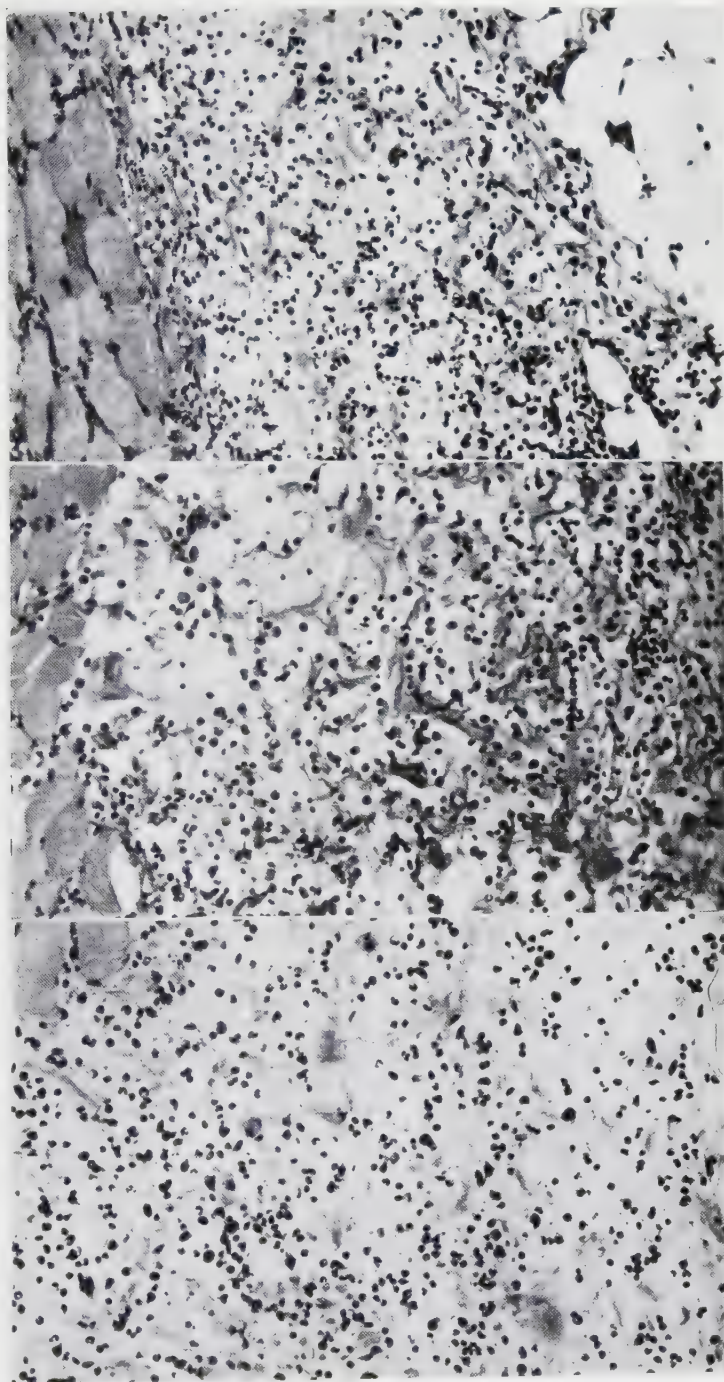


Abb. 3. Tuberkulinreaktion 1:1000 in der Meerschweinchenhaut (Ausschnitt aus dem Reaktionszentrum). Tier Nr. 232. a) 6 Wochen nach Infektion ohne Cortison; b) 8 Wochen nach Infektion mit Cortison; deutliche Drosselung der Exsudation polynukleärer Leukozyten; c) 10 Wochen nach Infektion ohne Cortison. Maßstab 135:1.

Infektion wird je eine intradermale Injektion mit 0,1 cm³ albumosefreiem Tuberkulin «Berna» 1:100 (= 100 TE) ausgeführt. Um ein Kratzen der Tiere nach Möglichkeit zu vermeiden, haben wir den Reaktionsbezirk mit Gaze abgedeckt und mit Collodium fixiert.

Bis zur ersten TR, also während der ersten 7 Wochen des Versuches, erhalten alle Tiere das in den früheren Experimenten verwendete Futter aus Zuckerrüben und Heu. Nach der ersten Reaktion aber werden sie in 2 Gruppen zu 6 und 7 Tieren aufgeteilt, und von diesem Zeitpunkt an wird allen MS eine AS-arme Diät verabreicht. Wir verwendeten die «Praktische Skorbutkost Nr. 111 aus Haferflocken und Trockenmilch» von V. Démole aus dem pharmakologischen Laboratorium der Firma Hoffmann-La Roche.

Nur Gruppe A zu 6 Tieren erhält dazu wöchentlich 3 subkutane AS-Injektionen (Redoxon «Roche») zu 20 mg. Gruppe B zu 7 Tieren bekommt die Diät ohne AS-Zusatz. Erst nach der zweiten TR (3 Wochen nach der ersten) erhalten auch die Tiere der Gruppe B den AS-Zusatz. Nach der Kontrolle der dritten Reaktion werden alle MS getötet und sezziert.

Versuchsverlauf: Gruppe A (mit AS-Zusatz): Alle Tiere nehmen während des Versuches an Gewicht zu, sind munter und das Fell bleibt glatt und glänzend.

Gruppe B (ohne AS-Zusatz): Während der ersten Woche bleibt die durchschnittliche Gewichtszunahme um 10 g hinter der Gruppe A zurück. Am zehnten Tag wird bei 6 Tieren erstmals ein Gewichtsverlust und beim siebten MS ein Gewichtsstillstand konstatiert. Von diesem Zeitpunkt an fällt das Gewicht bei allen Tieren, bis sie wieder AS erhalten. Der durchschnittliche Gewichtsverlust beträgt 140 g, was mehr als einen Drittel des Gewichtes bei Beginn der Diät bedeutet. Im Verlaufe der zweiten Diätwoche läßt sich bei 4 Tieren eine leichte Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Kniegelenke feststellen, und zu Beginn der dritten Woche eine deutliche Freßunlust und auffallende Adynamie mit Schonung besonders der hinteren Extremitäten. Die Tiere lassen sich nur schwer zum Gehen bringen, und wenn sie es tun, ist der Gang eigenartig watschelnd. Auf plötzliche Geräusche, wie Händeklatschen, reagieren sie kaum mehr. Gegen das Ende der dritten Woche tritt bei 3 Tieren überdies Durchfall auf. Das Fell wird zunehmend glanzlos und struppig. Die Exzisionsnarbe der vorangehenden TR wird graurötlich und läßt die Gefäße durchscheinen. Eine Lockerung der Zähne kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Zahnfleischblutungen fehlen. (Die von uns hier gemachten Beobachtungen stimmen weitgehend überein mit denjenigen von Höjer.) Während der TR, am Ende der dritten Woche, geht Versuchstier Nr. 11 ein, Nr. 13 am Tage nach der Exzision des infiltrierte Hautbezirkes. Bei den 5 Überlebenden gehen die Skorbutsymptome mit den AS-Injektionen rasch zurück. Das Gewicht steigt wieder an, und nach einer Woche sind die MS auffallend lebendiger, fressen wieder mehr. Die durchschnittliche Gewichtszunahme vom Augenblick der AS-Injektionen bis zum Schlusse des Versuches, 2 ½ Wochen später, beträgt mit 100 g, 10 g mehr als bei Gruppe A in der gleichen Zeit.

Die makroskopische Kontrolle (Tab. 3) der ersten TR ergibt bei allen, mit Ausnahme eines Versuchstieres, eine deutliche Rötung der 4–20 mm im Durchmesser haltenden Infiltrationsbezirke, und bei 9 Tieren ist die Haut im Zentrum blaß graubräunlich verfärbt. Die

zweite Reaktion läßt bei *Gruppe A*, den *AS-Tieren*, Infiltratdurchmesser von 10–17 mm feststellen, was bei 3 Tieren eine Abnahme, bei einem ein Gleichbleiben und bei zweien eine Zunahme gegenüber der ersten Reaktion bedeutet. Die Haut ist nur bei 4 Tieren deutlich gerötet. Bei *Gruppe B*, den *Skorbuttieren*, halten die Infiltratdurchmesser 9–15 mm und sind damit bei 2 Tieren kleiner, bei einem gleich und bei dreien größer als in der ersten Reaktion. Alle weisen eine deutliche Rötung im Bereiche des Infiltrates auf. Bei der *dritten Reaktion* betragen die Infiltratdurchmesser 10–20 mm. Im Vergleich zur zweiten Reaktion ergibt sich in *Gruppe A* bei 4 Tieren eine Zunahme, bei je einem eine Abnahme und ein Gleichbleiben, in *Gruppe B* ebenfalls bei 4 Tieren eine Zunahme und nur bei Nr. 7 eine Abnahme. Die Rötung ist in beiden Gruppen nur bei je 3 Tieren deutlich. Gegenüber der ersten Reaktion bestehen keine wesentlich anderen Unterschiede als gegenüber der zweiten Reaktion.

Das *histologische Bild* der *ersten Reaktion* entspricht den im Vorversuch erhobenen Befunden (siehe S. 355). In der *zweiten Reaktion* ist die Epidermis bei allen Tieren der *Gruppe A* (AS-Tiere), mit Ausnahme von Nr. 12, stark infiltriert und in gleicher Weise verändert wie in der ersten Reaktion. Stellenweise wird die Epitheldecke durch ein zellreiches Exsudat abgehoben. Die Zellen der Haarfollikel werden auch bei dieser Reaktion wieder in gleicher Weise alteriert wie die Epidermis. Das Bindegewebe des Coriums ist kaum verändert aber stark infiltriert. Im Reaktionszentrum ist das Gewebe sero-fibrinös durchtränkt und diffus infiltriert. Das Infiltrat ist besonders um Fettzellen und Gefäße sehr dicht. Die Hautmuskelschicht wird von streifen- und auch herdförmigen Infiltraten durchsetzt, und die Muskelfasern erscheinen bei 2 Tieren herdweise hypochrom und homogenisiert. Unterhalb des Hautmuskels ist das Gewebe bei allen, mit Ausnahme von Tier Nr. 12, ödematös durchtränkt. Das zelluläre Infiltrat liegt wieder besonders perivaskulär, bei 3 Versuchstieren aber auch diffus verteilt. Die *Infiltratzellen* bestehen im Corium aus ungefähr doppelt so vielen polynukleären Leukozyten wie Histo-Monozyten, und zwar überwiegen die polynukleären Leukozyten bei 4 Tieren deutlich, sind bei einem (Nr. 6) in gleicher und beim letzten (Nr. 12) in geringerer Zahl als die Histo-Monozyten. Im Reaktionszentrum überwiegen in ausgesprochener Weise die polynukleären Leukozyten, in den Randpartien, um Gefäße und Nerven die Histo-Monozyten. In der Hautmuskelschicht sind die polynukleären Leukozyten noch gleich stark am Infiltrat beteiligt wie die

Tabelle 3.

2. Versuchsreihe. — Einfluß von Ascorbinsäure

Tier Nr.	Makroskopischer Infiltrat- durchmesser in mm			Mikroskopische										
				Epidermis						Corium			Subcutis über	
	1.		2.		3.		1.		2.					
1.	2.	3.	Nekrose	Pyknose	Nekrose	Pyknose	Nekrose	Pyknose	1.	2.	3.	1.	2.	
1	14	10	19	—	—	—	—	+	—					
3	12	14	20	—	—	+	—	—	++					
5	4	9	15	—	—	—	—	—	—					
7	13	13	11	—	++	—	+	—	+					
9	14	9	17	+	—	+	++	—	++					
11	14	†	†	—	—	†	†	—	†		†	†		†
13	10	15	†	—	—	—	++	—	†			†		

Kontrolltiere mit genügender Ascorbinsäure-

2	13	13	16	—	—	—	++	—	+					
4	10	13	19	—	—	—	+	—	+					
6	10	17	13	—	—	—	+	—	++					
8	20	15	20	—	—	—	—	—	—					
10	13	10	16	—	++	—	++	—	+					
12	13	10	10	+	—	—	—	—	—					

1. = Erste Reaktion bei Normalernährung (7 Wochen nach Infektion)

2. = Zweite Reaktion bei Skorbutdiät (10 Wochen nach Infektion).

3. = Dritte Reaktion bei geheiletem Skorbut (12½ Wochen nach Infektion).

auf die Tuberkulinreaktion 1:100.

Befunde (Gruppe B)

Hautmuskel	Hautmuskel			Subcutis unter Hautmuskel			Alteration der Infiltratzellen			Alteration des Hautmuskels		
	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.	1.	2.	3.
□□□ ■ ■ ■ ◆	□ ■ ■	■ ■	□ ■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■ ■	+	—	—	—	—	(+)
□□□□□ ■ ◆◆◆	□ ■ ■	□ ■ ■	□□□	■ ■ ■	■	□□ ■ ■	++	++	+	—	+	++
□□□□ ■ ■ ■ ◆◆		□ ■ ■ ■	■	■ ■	■	■ ■ ◆◆	+	++	(+)	—	+	(+)
□□□□ ■ ■ ◆◆	□ ■ ■	■ ■	□ ■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■ ◆◆	—	++	(+)	—	—	—
□□□□□ ■ ◆◆◆	■	■	□□ ■	■ ■	■	□□ ■ ■	+	++	++	—	+	++
†	■	†	†	■	†	†	(+)	†	†	—	†	†
†	□ ■ ■ ■	■	†	□ ■ ■ ■ ■	■	†	+	+	†	—	(+)	†

Versorgung bei allen Reaktionen (Gruppe A)

□□□ ■ ■ ◆◆	■ ■	■	□□ ■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	■ ■ ■	+	+	(+)	—	—	(+)
□□□□□ ■ ◆◆	□ ■ ■	□□ ■	□□ ■ ■	□ ■ ■ ■	□ ■ ■ ■	■ ■	+	+	+	—	++	(+)
□□□ ■ ◆◆	■ ■	□ ■ ■	□□ ■	■ ■	■	■ ■ ◆◆	+	(+)	+	—	—	—
□□□□□ ■ ◆◆◆	■ ■	■	□ ■	■	■	□ ■ ■ ■ ◆◆◆	+	+	+	—	+	+
□□□□ ■ ◆◆	□ ■	□ ■	□ ■	■ ■	■	□ ■ ■ ■ ◆◆	+	(+)	(+)	—	—	+
□□ ■ ◆	□ ■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■	■ ■	+	(+)	(+)	—	—	(+)

Zeichenerklärung:

- Leukozytärer Infiltratanteil
 ■ Histio-monozytärer Infiltratanteil
 ◆ Sero-fibrinöser Infiltratanteil

- (-) schwach positiver Befund
 + positiver Befund
 ++ stark positiver Befund
 +++ sehr stark positiver Befund

Histio-Monozyten. Unterhalb des Hautmuskels finden sich nur bei 3 Tieren noch polynukleäre Leukozyten. Die Gefäße im Reaktionsgebiet sind sehr weit. Die Histio-Monozyten zeigen intensive Phagozytose. In der *Gruppe B* (Skorbuttierre) ist die Epidermis bei 2 Tieren (Nr. 1 und 5) intakt, bei den 3 übrigen aber auch infiltriert, alteriert und an einzelnen Stellen vom Corium abgehoben und die Haarfollikel in gleicher Weise betroffen wie die Epidermis. Die kutanen Bindegewebsspalten sind von dichten Infiltraten diffus durchsetzt, wobei die Infiltrate im Bereiche der veränderten Epidermis und teilweise um Haarfollikel besonders dicht liegen. Im Reaktionszentrum ist die *ödematöse Auflockerung* nur bei einem Tier stark ausgeprägt. Die Fettschicht an der Grenze zwischen Cutis und Subcutis ist deutlich schmaler als bei den AS-Tieren. Die Hautmuskelschicht wird bei allen Tieren vorwiegend streifenförmig infiltriert. Die Hautmuskelfasern erscheinen bei 3 Tieren (Nr. 3, 5 und 9) herdweise homogenisiert, sind unregelmäßig breit und gegenüber den AS-Tieren etwas verschmälert. Die *Infiltratzellen* der Cutis bestehen auch hier aus ungefähr doppelt so vielen polynukleären Leukozyten wie Histio-Monozyten. Im Reaktionszentrum entspricht die Infiltratzusammensetzung derjenigen der AS-Tiere. Nur im Bereiche des Hautmuskels überwiegen die Histio-Monozyten. Unterhalb des Hautmuskels besteht das Infiltrat, mit Ausnahme von Nr. 9, ausschließlich aus Histio-Monozyten. In der *dritten Reaktion* sind die Befunde von *Gruppe A und B* einander gleich. Im Bezug auf die individuellen Unterschiede verweise ich auf die tabellarische Zusammenstellung (Tab. 3).

Gesamthaft betrachtet ist die *Reaktionsintensität* bei der verwendeten Tuberkulinkonzentration von 1:100 deutlich höher als bei 1:1000, schwankt aber bei den Einzeltieren im Verlaufe des Versuches. Zwischen den Skorbuttieren der Gruppe B und den Ascorbintieren der Gruppe A besteht ein deutlicher Unterschied in der Reaktion, insofern als das fibrinreiche Exsudat bei den Skorbuttieren, mit Ausnahme eines MS, geringer ist oder fehlt. In der Beteiligung der polynukleären Leukozyten und Histio-Monozyten finden sich bei Ascorbin- und Skorbuttieren keine Unterschiede, dagegen ist die Infiltration der Skorbuttierre gesamthaft weniger zell dicht als bei den AS-Tieren (siehe Abb. 4).

Diskussion: Die Prüfung der TR ergibt bei mit gleicher Technik und Dosis infizierten MS, unter den gleichen Bedingungen, sehr große individuelle Unterschiede, was nicht erstaunt, da die Hautreaktion

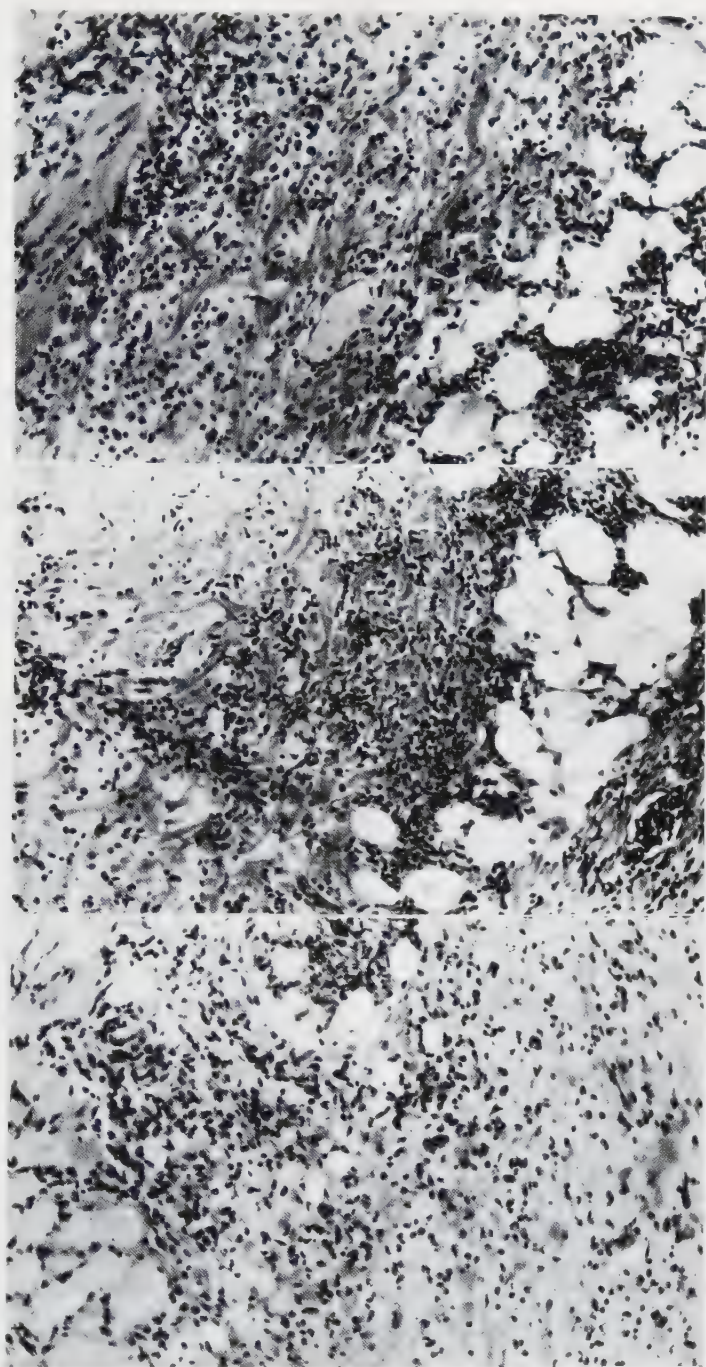


Abb. 4. Tuberkulinreaktion 1:100 in der Meerschweinchenhaut (Ausschnitt aus dem Reaktionszentrum). Tier Nr. 5. a) bei Normalernährung (7 Wochen nach Infektion); b) bei Skorbut (10 Wochen nach Infektion): Ödematöse Auflockerung des Gewebes herabgesetzt; c) bei geheiltem Skorbut (12 ½ Wochen nach Infektion). Maßstab 135:1.

von sehr mannigfaltigen Faktoren abhängig ist und beeinflußt werden kann. Die Befunde der nicht-behandelten tuberkulösen Versuchstiere stimmen weitgehend mit denjenigen von *Laporte* überein. Eine hochdosierte *Cortisonbehandlung* vermag das makroskopische Bild der TR nicht wesentlich zu verändern, hingegen besteht im histologischen Schnitt eine deutliche Hemmung der Exsudation polynukleärer Leukozyten und eine geringe Verminderung der serofibrinösen Durchtränkung des Gewebes. Die Nekrose der Ortsständigen und auch der zugewanderten Zellen dagegen wird nicht beeinflußt. *Cortison trifft also nicht den Primärschaden, der aus dem Kontakt mit dem Antigen entsteht (Rich), sondern nur die sekundäre, unspezifische Entzündungsphase.* Eine gleiche Hemmung, ebenfalls der unspezifischen Entzündungsphase, durch Cortison sahen *Uehlinger* und *Siebenmann* beim Arthus-Phänomen an der Kaninchen-cornea, und *Siebenmann* beobachtete eine entsprechende Hemmung der Leukozytenexsudation und der Ödembildung bei einer unspezifischen, durch Formalin erzeugten Arthritis der Ratte. Der Mechanismus dieser Cortisonwirkung ist ungeklärt. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, daß sie über die Antikörper zustande kommt (*S. Harris, T. N. Harris; Mirick; Stoerck; Moeschlin, H. Baguena, J. Baguena*), da ja das primäre Geschehen bei der TR nicht verändert wird. Ob diese Wirkung durch einen Einfluß auf das Mesenchym (*Woods, Wood*), die Gefäßpermeabilität, die Hyaluronidase, das Histamin (*Thorn, Forsham, Frawlex, Hill, Roche, Staehelin, Wilson*), oder die Leukozyten direkt (*Meier, Groß, Desaulles, Schür*) hervorgerufen wird, kann durch die vorliegende Arbeit nicht abgeklärt werden.

Die TR bei skorbutischen tuberkulösen MS unterscheidet sich nur histologisch von der Reaktion normal ernährter Versuchstiere. Die zelluläre und auch die serofibrinöse Exsudation ist quantitativ geringer, qualitativ aber unverändert. Nach der Skorbutheilung erreicht die entzündliche Exsudation wieder das Ausmaß der Reaktion bei den mit reichlich AS versorgten Kontrolltieren. Die Zellnekrose wird weder durch den Entzug, noch durch die nachfolgende Wiederverabreichung von AS beeinflußt. Eine Veränderung erfährt nur die unspezifische Entzündungsphase (wie unter Cortison). Ähnliche Versuchsergebnisse hatten *Mattei* und *Prausnitz und Schilf* in einer früheren Arbeit beobachtet. Entgegengesetzte Feststellungen machten *Long, Miles* und *Perry*, die unter AS-Überschuß eine Abnahme der makroskopisch faßbaren Infiltration beobachteten, wie auch *Siebenmann* bei der Formalin-arthritis der Ratte. Die widersprechenden Resultate über den

AS-Einfluß sind nicht geklärt, und der Wirkungsmechanismus auf die TR ist nicht bekannt. Eine Beeinflussung über die Antikörper (*Hasselbach; Juszat, Bersin, Köster*) ist aus den gleichen Gründen wie beim Cortison sehr unwahrscheinlich. Ob eine verminderte Ansprechbarkeit der Gefäße auf Entzündungsreize besteht (*Rich*) oder ob die AS in den für das Entzündungsgeschehen wichtigen Kohlenhydratstoffwechsel eingreift (*Köhler, Scharf, Münich*), muß dahingestellt bleiben.

Zusammenfassung.

Der Einfluß von Cortison und Ascorbinsäure auf die intradermale Tuberkulinreaktion beim tuberkulösen Meerschweinchen wird experimentell überprüft. Cortison verhindert die primäre Zellnekrose der Tuberkulinreaktion nicht, sondern beeinflusst lediglich die reaktive Entzündung durch Drosselung der Auswanderung polynukleärer Leukozyten und der sero-fibrinösen Exsudation. Ascorbinsäuremangel (Skorbut) bewirkt nur eine geringe quantitative, nicht aber qualitative Hemmung der reaktiven Entzündung. Der Mechanismus der Cortison- und Ascorbinsäure-Wirkung ist nicht bekannt.

Résumé.

Etude expérimentale de l'influence de la cortisone et de l'acide ascorbique sur l'intra-dermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye tuberculeux. La cortisone n'empêche pas la nécrose cellulaire dans la réaction tuberculinique; elle influence seulement l'inflammation réactionnelle en inhibant la migration des polynucléaires et de l'exsudat séro-fibrineux. La carence en acide ascorbique (scorbut) produit seulement une légère inhibition quantitative, mais non qualitative, dans l'inflammation réactionnelle. Le mécanisme d'action de la cortisone et de l'acide ascorbique n'est pas connu.

Riassunto.

Si esamina sperimentalmente l'azione del cortison e dell'acido ascorbinico sulla reazione intradermica della tubercolina nelle cavie tubercolizzate. Il cortison non impedisce la necrosi della reazione alla tubercolina, ma esercita puramente un ritardo della emigrazione dei leucociti impedendo l'essudazione sero-fibrinosa. La mancanza dell'acido ascorbinico provoca un impedimento quantitativo e non qualitativo della reazione flogistica. Non si conosce il meccanismo dell'acido ascorbinico e del cortison.

Summary.

The effect of Cortisone and ascorbic acid on the intradermal tuberculin reaction of the tubercular guinea pig are studied. Cortisone does not prevent the primary necrosis in the skin, but lessens the inflammatory process through inhibition of polynuclear and sero-fibrinous exsudation. Ascorbic acid deficiency (scurvy) produces a small quantitative, but no qualitative inhibition of the inflammatory reaction. The mechanism of these affects are not as yet understood.

LITERATUR

- Ballabio, C. B., E. Bonomo und G. Sala:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 213, 1952. – *Démole, V.:* Z. Vitaminforsch. 3, 89, 1934. – *Fred, L., H. M. Levin, J. B. Rivo und T. F. Barrett:* J. Amer. med. Ass. 147, 242, 1951. – *Gell, P. G. H., I. T. Hinde:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 200, 1952. – *Harris, S. und T. N. Harris:* Proc. Soc. exp. Biol., N.Y. 74, 186, 1950. – *Hart, P. D. und R. J. W. Rees:* Lancet 1950/II, 391. – *Harvey, A. McG.:* Bull. Johns Hopk. Hosp. 87, 461, 1950. – *Hasselbach, F.:* Z. Tuberk. 75/76, 336, 1936. – *Hedinger, Ch.:* Schweiz. med. Wschr. 1952 (im Druck). – *Höjer, J. A.:* Acta paediat. 3, 1924 Suppl. – *Jusatz, H. J., Th. Bersin und H. Köster:* Klin. Wschr. 1935/II, 1419. – *King, E. Q., J. B. Johnson, G. S. Batten und W. L. Henry:* J. Amer. med. Ass. 147, 338, 1951. – *Köhler, V., J. Scharf und W. Münich:* Ärztl. Wschr. 1950/II, 854. – *Laporte, R.:* Ann. Inst. Pasteur 53, 598, 1934. – *Löffler, W.:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 212, 1952. – *Long, D. A. und A. A. Miles:* Lancet 1950/I, 492. – *Long, D. A., A. A. Miles und W. L. M. Perry:* Lancet 1951/I, 1085 und 1392; 1951/II, 902. – *Long, J. B. und C. R. Favour:* Bull. Johns Hopk. Hosp. 87, 186, 1950. – *Mach, R. S.:* Schweiz. med. Wschr. 81, 155, 1951. – *Mattei, C.:* J. Amer. med. Ass. 136, 127, 1948. – *Meier, R., F. Groß, P. Desaulles, B. Schär:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 34, 1952. – *Mirick, G. S.:* J. clin. Invest. 29, 846, 1950. – *Moeschlin, S., H. Baguena und J. Baguena:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 153, 1952. – *Popp, C. G., P. Ozzosen und Ch. A. Brasher:* J. Amer. med. Ass. 147, 240, 1951. – *Prausnitz, C. und F. Schilf:* Dtsch. med. Wschr. 50, 102, 1924. – *Rich, A. R.:* The Pathogenesis of Tuberculosis. Blackwell, Oxford 1951. – *Rich, A. R. und R. H. Follis:* Bull. Johns Hopk. Hosp. 66, 106, 1940. – *Siebenmann, R.:* Schweiz. Z. Path. Bakt. 15, 174, 1952. – *Spain, D. M. und N. Molomut:* Amer. Rev. Tuberc. 62, 337, 1950. – *Steinbach, M. M. und S. J. Klein:* Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 35, 151, 1936/37. – *Stoerck, H. C.:* Fed. Proc. 9, 345, 1950. – *Thorn, G. N., P. H. Forsham, T. F. Frawley, S. R. Hill, M. Roche, D. Staehelin und D. L. Wilson:* New Engl. J. Med. 242, 783, 1950. – *Tompset, R., Ch. Le Maistre, C. Muschenheim und McD. Walsh:* J. clin. Invest. 29, 849, 1950. – *Uehlinger, E. und R. Siebenmann:* Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 203, 1952. – *Vollmer, H.:* J. Pediat. 39, 22, 1951. – *Woods, A. und R. Wood:* Bull. Johns Hopk. Hosp. 87, 482, 1950.

Curriculum vitae.

Geboren am 23. Januar 1924 in Degersheim (Kanton St. Gallen). Besuch der Primar- und Sekundarschule am Geburtsort, des Gymnasiums in St. Gallen, das ich 1944 mit Erlangung des Reifezeugnisses abgeschlossen habe. Vorklinische Semester mit erstem und zweitem propaedeutischem Examen 1945 und 1947 an der Universität Genf. Drittes klinisches Semester in Tübingen (Deutschland), übrige in Zürich. Eidgenössisches Staatsexamen im November 1950. Seither Assistent am pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen (Chefarzt Prof. Dr. E. Uehlinger) nebst Absolvierung der militärischen Beförderungsdienste.

